

RELEASE CONTROLLING ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION OF ESCULETIN AND ITS DERIVATIVE

Publication number: JP2000119181 (A)

Publication date: 2000-04-25

Inventor(s): YAMAGUCHI IWAO; ONO SAICHI; CHIBA TADAHICO

Applicant(s): KUREHA CHEMICAL IND CO LTD

Classification:

- international: C07D311/16; A61K 9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61K9/48; A61K9/50; A61K 9/52; A61K9/62; A61K31/00; A61K31/35; A61K31/352; A61K 31/37; A61K47/38; A61P19/00; A61P19/02; A61P29/00; C07D311/00; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61K9/48; A61K9/50; A61K9/52; A61K31/00; A61K31/35; A61K31/352; A61K31/366; A61K47/38; A61P19/00; A61P29/00; (IPC1-7): C07D311/16; A61K31/352; A61K9/20; A61K9/48; A61K47/38; A61P19/02; A61P29/00

- European: A61K9/20H6F2; A61K9/28H6F2; A61K9/48H6; A61K9/50H6F2; A61K31/37

Application number: JP19980299173 19981006

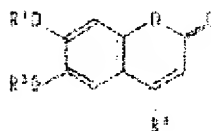
Priority number(s): JP19980299173 19981006

Also published as:

EP1121931 (A1)
US6750249 (B1)
WO0020000 (A1)

Abstract of JP 2000119181 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject pharmaceutical preparation capable of reducing the dose, controlling the release, sustainedly retaining the local concentration for a long period, reducing the manifestation of adverse effects and improving symptoms such as inflammations induced by osteoarthritis by including a specific compound as an active ingredient. SOLUTION: This pharmaceutical preparation contains (A) esculetin or its derivative represented by the formula [R1 and R2 are each H, a 2-25C (un)saturated aliphatic acyl or benzoyl; R3 is H, OH, an alkyl, an aryl or an aralkyl] as an active ingredient and preferably further (B) 0.5-90 wt % of a gel-forming polymeric base, especially hydroxypropyl methyl cellulose, (C) 0.5-50 wt % of an enteric coating base, especially hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, etc., and (D) 0.5-50 wt % of an insoluble coating base, especially ethyl cellulose.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-119181

(P2000-119181A)

(43) 公開日 平成12年4月25日 (2000. 4. 25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト* (参考)	
A 6 1 K 31/352		A 6 1 K 31/35	6 0 2	4 C 0 6 2
9/20		9/20	B	4 C 0 7 6
9/48		9/48	C	4 C 0 8 6
A 6 1 P 19/02		31/00	6 1 9 A	
29/00			6 2 9 A	
審査請求 未請求 請求項の数10 F D (全 11 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平10-299173

(22) 出願日 平成10年10月6日 (1998. 10. 6)

(71) 出願人 000001100

呉羽化学工業株式会社

東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

(72) 発明者 山口 巖

埼玉県浦和市領家7-23-16 浦和寮202

(72) 発明者 小野 佐市

東京都練馬区春日町3-10-22 コーポロ
ーズ203

(72) 発明者 千葉 忠彦

東京都日野市大字新井972番地の1

(74) 代理人 100090941

弁理士 藤野 清也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エスクレチン及びその誘導体の放出制御経口製剤

(57) 【要約】

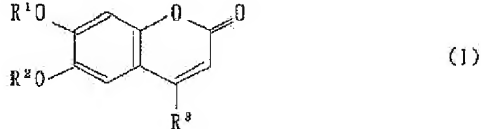
【課題】 放出が制御されたエスクレチンの経口製剤の提供。

【解決手段】 エスクレチンにゲル形成性高分子基剤を含有させたエスクレチン放出制御経口製剤。高分子基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどの脂溶性高分子基剤で被覆して腸溶性を高めてもよい。エスクレチン製剤を経口投与したときにその放出を持続させ、服用回数及び用量を低減させ、関節症状治療効果を奏することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式(I) で表されるエスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする放出制御経口製剤。

【化 1】



式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数 2~25 の飽和もしくは不飽和脂肪族アシル基またはベンゾイル基、 R^3 は水素原子、水酸基、アルキル基、アリー

ル基またはアラルキル基である。

【請求項 2】 ゲル形成性高分子基剤を 0.5~90 重量% (以下、単に % という) 含有する請求項 1 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 3】 ゲル形成性高分子基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 2 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 4】 腸溶性コーティング基剤を 0.5~50% 含有する請求項 1 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 5】 腸溶性コーティング基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロースまたはメタアクリル酸コポリマーである請求項 4 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 6】 不溶性コーティング基剤を 0.5~50% 含有する請求項 1 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 7】 不溶性コーティング基剤がエチルセルロースである請求項 6 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 8】 ゲル形成性高分子基剤を 0.5~90% 含有し、さらに腸溶性コーティング基剤を 0.5~50% 及び/又は不溶性コーティング基剤を 0.5~50% 含有する請求項 1 に記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 9】 イヌに 1~100mg/kg 経口投与したとき、投与後のエスクレチン又はその誘導体のグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が、投与後 10 時間以上の間、 $0.5 \mu\text{mol/L}$ 以上に維持されるように放出制御されている請求項 1~8 のいずれかに記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【請求項 10】 日本薬局方の溶出試験法 (パドル法) において、80% のエスクレチンが溶出するのに要する時間が、0.5~23 時間になるように放出制御されている請求項 1~8 のいずれかに記載のエスクレチン放出制御経口製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、エスクレチンまたはその誘導体を有効成分とする、放出制御経口製剤に関する。本発明の放出制御経口製剤は、製剤からのエスクレチンまたはその誘導体の放出を長時間にわたり制御し、徐々に放出するので、単回の投与で長時間にわたりエスクレチンまたはその誘導体の効力を維持することができる。その結果、経口投与によって、変形性関節症、慢性関節リウマチ等の関節軟骨の破壊によって誘発される炎症、疼痛、動作障害等の症状を改善することができる。

【0002】

【従来の技術】 関節症には、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症等がある。なかでも慢性関節リウマチ及び変形性関節症は患者数が多く、主要な関節症と考えられている。変形性関節症には、先天性のもの或いは二次性のものと、老化による関節軟骨の進行変形による一次性のものとがある。一次性的変形性関節症は、近年高齢者人口の増大につれて増加している。慢性関節リウマチと変形性関節症では、病因、病態に大きな違いがある。しかし何れも最終的には、関節軟骨の破壊により関節機能が阻害される点では共通している。慢性関節リウマチ、リウマチ熱、全身性エリテマトーデス、変形性関節症等のリウマチ性疾患に対する第一選択薬は、アスピリン、インドメタシン等の鎮痛抗炎症剤である。慢性関節症治療薬としては、他にシオゾール等の金製剤、免疫調節剤、ステロイド剤、D-ペニシラミン等が使用される。一方、エスクレチン、4-メチルエスクレチン等のエスクレチン類はコレステロール低下、血管補強、及び抗酸化作用を有することが知られている (特公昭 42-16626 号公報)。4-メチルエスクレチンの炭素数 6~25 のカルボン酸のジエステル、特にカプリル酸ジエステル、ラウリン酸ジエステル、及びパルミチン酸ジエステルは抗炎症作用を有することが知られている (フランス特許第 2 276819 号明細書)。

【0003】 従来の上記鎮痛抗炎症剤は、関節軟骨の破壊に対しては抑制効果がなく、一部の鎮痛抗炎症剤は、軟骨細胞を用いた実験において、逆に、増悪作用を示す。更に、上記慢性関節症及び変形性関節症の治療薬にも、関節軟骨の破壊抑制作用は臨床的には見出されていない。関節軟骨は軟骨細胞と軟骨マトリックスから構成されている。軟骨マトリックスは、軟骨細胞が産生する線維性蛋白質であるタイプ II コラーゲンと、蛋白多糖複合体であるプロテオグリカンがヒアルロン酸と非共有的に結合し、複雑にからみあうことにより形成された 3 次元マトリックス構造であり、その中には多量の水が保持されており、これにより正常な関節機能が維持されている。プロテオグリカンを構成する主な多糖類はコンドロイチン硫酸とケラタン硫酸からなるグリコサミノグリカンである。

【0004】渡辺らは、エスクレチン、4-メチルエスクレチン等のエスクレチン類が、インターロイキン1等の刺激によるマトリックス中に於けるグリコサミノグリカンの減少を強く抑制し、関節軟骨の保護剤として有用であることを見出している（特開平6-312925号公報）。

【0005】これらのエスクレチン類を経口投与すると、速やかに肝臓において代謝を受け、グルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体として血中に見出される。そして、グルクロン酸抱合体が、関節軟骨中でエスクレチンとなり、軟骨保護作用を示すと考えられている。しかし、グルクロン酸抱合体は、水溶性が高く腎臓からの排泄も速いため、経口投与後3時間程度で、そのほとんどが血中に存在しなくなる。軟骨保護作用を発現させるためには、ある程度以上の（0.01～100、好ましくは0.1～10ng/mg 軟骨）エスクレチンあるいはその誘導体が持続的に長時間局所（軟骨）に存在することが必要であり、そのためには大量（200～1000mg/kg）の一日数回（6～12回）の経口投与が必要になる。又、大量投与することにより、一過性に血中濃度が上昇し、副作用発現の危険が増大する。これらの問題を解決するために、本発明者らは、エスクレチンあるいはその誘導体の製剤からの放出を制御することにより、通常の経口製剤と比較して低用量で局所で薬効を発現するための有効濃度（0.01～100、好ましくは0.1～10ng/mg 軟骨）を長時間（10時間以上）持続的に保ち、かつ副作用を低減できることを見出した。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、エスクレチン及びその誘導体を関節症治療経口製剤として、その投与量を低減し、放出を制御し、持続的に局所濃度を長時間保ち、副作用の発現を低減させた新規な関節症治療経口製剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、このような課題を解決するためになされたものであって、エスクレチンやその誘導体あるいは薬理学的に許容される塩を処方した顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の製剤を経口投与するとき、その製剤からの有効成分（主薬）（エスクレチンやその誘導体）の放出が制御された放出制御型経口製剤に関する。

【0008】エスクレチンやその誘導体の薬効は、投与後のエスクレチン、またはその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチン、及び経時的に分解を受けてエスクレチンを生成するエスクレチン等のグルクロン酸抱合体の軟骨内濃度と相関するが、投与後のエスクレチン、またはその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチン及び経時的に分解を受けてエスクレチンを生成するエスクレチン等のグルクロン酸抱合体の軟骨内濃度は、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及びエスクレチンまたはその誘導体のグルクロン酸抱合体

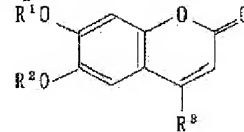
濃度の和と相関する。エスクレチン、またはその誘導体の軟骨内濃度の和が0.01ng/mg軟骨の時、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和は概ね0.5 $\mu\text{mol/L}$ に相当する。従って、エスクレチンやその誘導体の薬効を維持するためには、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和が、0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上で維持されることが必要になる。以上のことから、本発明において、エスクレチンやその誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩を主薬として含有し、経口投与することが可能で、かつ、イヌに1～100mg/kg経口的に投与したとき、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和が、0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつそれが10時間以上維持される経口投与製剤であるならば、剤形、処方問わない。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明に於ける有効成分のエスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩は次の一般式(I)で示される化合物であって、いずれも公知の物質である（特開平6-312925号公報）。

【0010】

【化2】



(I)

【0011】（式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数2～25個の飽和もしくは不飽和脂肪族アルシル基またはベンゾイル基である。 R^3 は水素原子、水酸基、アルキル基、アリール基またはアラルキル基である。）

【0012】上記一般式(I)において、 R^1 及び R^2 の好ましい例は、水素原子、アセチル基、ビバロイル基、カプリロイル基、ラウロイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、リノール油基、ドコサヘキサエノイル基、及びベンゾイル基である。上記式(I)における R^3 のアルキル基は、好ましくは脂肪族アルキル基、より好ましくは炭素数1～4個の低級アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基またはt-ブチル基であり、メチル基またはエチル基が特に好ましい。上記式(I)における R^3 のアリール基は、好ましくは炭素数6～12個のアリール基、例えば、フェニル基、ナフチル基、

またはビフェニル基であり、これらのアリール基は、1個または2個以上の置換基、例えば、炭素数1～4個の低級アルキル基、ハロゲン原子、及び／又は水酸基で置換されてもよい。更に、上記式(I)におけるR³のアラルキル基は、好ましくは炭素数6～12個のアリール基で置換された炭素数1～4個の低級アルキルであり、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、またはフェニルブチル基である。前記アラルキル基のアリール部分も1個または2個以上の置換基、例えば、炭素数1～4個の低級アルキル基、ハロゲン原子、及び／又は水酸基で置換されていることができる。

【0013】本発明のエスクレチン誘導体の薬理的に許容できる塩は、6または7位の水酸基において形成される。また、製剤学的に許容することのできる塩としては、例えば、無機塩基もしくは有機塩基との塩が含まれる。これらの塩の形成に適した無機塩基は、例えば、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の水酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩等である。有機塩基との塩としては、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミンのようなモノー、ジー、及びトリールアルキルアミン塩、モノー、ジー、及びトリールヒドロキシアルキルアミン塩、グアニジン塩、N-メチルグリコサミン塩、アミノ酸塩等を挙げることができる。

【0014】エスクレチンは市販されており、またその誘導体は上記公報記載の方法で製造することができる。本発明では、次のエスクレチン及びエスクレチン誘導体を用いることが好ましい。

エスクレチン

4-メチルエスクレチン

4-エチルエスクレチン

4-(n-プロピル)-エスクレチン

4-(イソプロピル)-エスクレチン

4-(n-ブチル)-エスクレチン

4-(s-ブチル)-エスクレチン

4-(t-ブチル)-エスクレチン

4-(イソブチル)-エスクレチン

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(アセテート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(ステアレート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(リノレート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(ドコサヘキサエノエート)

エスクレチン 6,7-ビス(ベンゾエート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス(ベンゾエート)

メチルエスクレチン 6,7-ビスアセテート

エスクレチン 6,7-ビス(ビバレート)

エスクレチン 6-モノビバレート

【0015】これらの化合物は、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを6週齢のCrj:CD-1(ICR)雄マウス(1群5匹)に1日1回連続4日間腹腔内投与しても

死亡例や特筆すべき毒性はみられなかった。また、家兎の膝関節から軟骨を無菌的に取り出し、軟骨細胞を採取し、軟骨破壊因子(フォールボールミリステートアセテート)及びこれらの化合物を加えて培養したところ軟骨マトリックスを構成するグリコサミノグリカンの減少がいちじるしく抑制され関節軟骨の破壊抑制作用を有することが確認された。

【0016】また、SD系雄性ラットの大腿骨頭軟骨を摘出し、これを背部を剃毛したBALB/C雌性マウスの背部皮下に無菌的に埋め込み、これらの化合物を投与し、大腿骨頭軟骨の軟骨マトリックスを構成するプロテオグリカン量を測定したところ、プロテオグリカン量の減少が抑制され、これらの化合物は関節軟骨の破壊抑制作用があることが確認された。

【0017】本発明において、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を主薬として経口投与製剤に調製し、それを日本薬局方の溶出試験法のパドル法(パドル回転数100回転/分、試験液:精製水、試験液温度:37℃)で評価するとき、主薬の80%が溶出するのに要する時間は0.5～23時間である。また、この製剤をイヌに1～100mg/kg経口的に投与したとき、血中のエスクレチン、またはその誘導体、及び軟骨中でエスクレチンまたはその誘導体を分解放出するエスクレチンまたはその誘導体の6位グルクロン酸抱合体、7位グルクロン酸抱合体濃度の和が、0.5 μmol/L以上、10時間以上維持するためには、前記溶出試験方法において主薬の80%が溶出する時間が0.5乃至23時間であることが必要である。このときの剤形は、顆粒剤、錠剤、顆粒を充填したカプセル剤等の形態が好ましい。製剤中のエスクレチン又はその誘導体の量は通常1～99重量%(以下、単に%で示す)であり、好ましくは5～70%、より好ましくは10～40%である。

【0018】顆粒剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で顆粒に製する。造粒法は、乾式造粒法、湿式造粒法のどちらも使用可能である。乾式造粒法としては、スラッグマシーンを使用する方法、ローラコンバクタを使用する方法が例示できる。また、湿式造粒法としては押し出し造粒法、転動造粒法、解砕造粒法が例示できる。必要に応じて、調製した顆粒にコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩に、通常顆粒剤の製造に用いられる添加剤、即ち、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で製した顆粒に腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

【0019】錠剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩と放出制御を行うための

基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で顆粒に製したのち、滑沢剤を加えて打錠して製する。エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合した後、滑沢剤を加えて直接打錠する方法でも製造できる。打錠顆粒の製造法は、乾式造粒法、湿式造粒法のどちらも使用可能である。乾式造粒法としては、スラッグマシンを使用する方法、ローラコンパクタを使用する方法が例示できる。また、湿式造粒法としては押し出し造粒法、転動造粒法、解砕造粒法が例示できる。必要に応じて、打錠した錠剤にコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩に、通常錠剤の製造に用いられる添加剤のみで打錠した錠剤に腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

【0020】カプセル剤は、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩と放出制御を行うための基剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を混合し、公知の造粒法で製造した顆粒をカプセルに充填して製する。カプセルは、ゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルのいずれも用いることができる。必要に応じて、カプセルにコーティングを施すことにより、放出制御の機能を調節することもできる。また、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理学的に許容される塩に、通常顆粒の製造に用いられる添加剤のみで調製した顆粒を充填したカプセルに腸溶性コーティング基剤、不溶性コーティング基剤等でコーティングを施すことにより、放出制御の機能を付与することもできる。

【0021】放出制御を行うための基剤は、ゲル形成性高分子基剤が好ましい。ゲル形成性高分子基剤としては、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが特に好ましい。ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906が好ましい。ゲル形成性高分子基剤の添加量は、エスクレチン、その誘導体、その薬理学的に許容される塩の性質、量、並びにゲル形成性高分子基剤の性質、分子量、更に他の添加剤の種類、分量、剤形によって異なるが、概ね、製剤全体に対して0.5~90%、好ましくは、10乃至70%、より好ましくは、35乃至70%添加することにより、溶出試験において、80%のエスクレチンあるいはその誘導体を溶出するのに要する時間が0.5乃至23時間となり、目的とする血中濃度を維持する

製剤を調製できる。

【0022】製剤の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤は公知のものが使用できる。賦形剤としては、結晶セルロース、デンプン、乳糖などが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボピドンなどが、滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウムなどが例示される。このほか必要に応じて、着色剤、香料、安定化剤、保存剤、矯味剤、酸化防止剤等を添加することができる。

【0023】コーティングによって、顆粒の放出制御を行う場合、あるいは、放出制御効果を調節する場合、腸溶性コーティング基剤、あるいは不溶性コーティング基剤を用いることが好ましい。腸溶性コーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーSが好ましく、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが特に好ましい。不溶性コーティング基剤としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRSが好ましく、エチルセルロースがより好ましい。腸溶性コーティングまたは不溶性コーティングは、公知のコーティング装置を使用して実施できる。流動層コーティング装置、遠心造粒コーティング装置などが例示される。腸溶性コーティング基剤の量（コーティング率）は、剤形、処方、コーティング基剤の種類、性質、分子量、溶出を制御したい時間等で変化するが、概ね、製剤重量に対して0.5乃至50%、好ましくは、1乃至20%の範囲で行う。不溶性コーティングは、不溶性コーティング基剤と適当な水溶性コーティング基剤とを混合して行う。水溶性コーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910が例示できる。不溶性コーティング基剤と水溶性コーティング基剤の混合比は、剤形、処方、コーティング基剤の種類、性質、分子量、溶出を制御したい時間等で変化するが、概ね、1:10乃至10:1、好ましくは3:7乃至7:3の範囲で行うことが好ましい。また、混合した不溶性コーティング基剤の量と水溶性コーティング基剤の量の割合（コーティング率）は、概ね、顆粒重量に対して0.5乃至50%、好ましくは、1乃至20%の範囲で行う。本発明においては、ゲル形成性高分子基剤を0.5~90%含有し、さらに腸溶性コーティング基剤を0.5~50%及び／又は不溶性コーティング基剤を0.5~50%含有させることが特に好ましい。

【0024】次に実施例により、より具体的に本発明を説明する。しかし、本発明は、この実施例により何等限定して解釈されるべきではない。

10

20

30

40

50

【実施例1】 ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含* * 有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	143mg
乳糖	143mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトローズ60SH-50(信越化学製：表示粘度50センチストークス；置換度メトキシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロポキシル基 7.0～12.0%)を使用した。

【0025】本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除 ※り作製した。

く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合

【0026】

し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒に

【実施例2】 ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含

ステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することによ※

有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	143mg
乳糖	143mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトローズ60SH-4000(信越化学製：表示粘度4000センチストークス；置換度メトキシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロポキシル基 7.0～12.0%)を使用した。

【0027】本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除 ★り作製した。

く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合

【0028】

し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒に

【実施例3】 ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含

ステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することによ★

有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910*	143mg
乳糖	143mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてTC-5E(信越化学製：表示粘度3センチストークス；置換度メトキシル基28.0～30.0%、ヒドロキシプロポキシル基 7.0～12.0%)を使用した。

【0029】本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除

し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒に

く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合

50

ステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することによ

り作製した。
【0030】

＊【実施例4】ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含
＊ 有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

＊：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-4000 を使
用した。

【0031】本錠剤は、原料をすべて秤量、混合後、直
接粉末圧縮法により作製した。

※をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサク
シネート(HPMC-AS) カプセルに充填した腸溶カプセル
剤。

【0032】

【実施例5】以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒※

原料名	処方（重量％）
エスクレチン	75%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	15%
ヒドロキシプロピルセルロース	5%
クロスカルメロースナトリウム	4%
ステアリン酸マグネシウム	1%

【0033】顆粒は、ローラコンパクタで乾式造粒して
作製した。この顆粒を1号ヒドロキシプロピルメチルセ
ルロースアセテートサクシネートカプセルに200mg充填
し、カプセル剤を製した。

★【0034】

【実施例6】以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒
30 をHPMC-AS カプセルに充填した腸溶カプセル剤。

★

原料名	処方（重量％）
エスクレチン	37.5 %
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース60SH-4000）	17.875%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E）	17.875%
乳糖	10.75 %
ステアリン酸マグネシウム	1 %

【0035】以上の処方で湿式顆粒圧縮法を用いて製造
した錠剤を粉砕した後篩分し、500～1400 μ m の顆粒を
回収し、0号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセ
テートサクシネートカプセルに267mg 充填し、カプセル☆

☆剤を製した。

【0036】

【実施例7】以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒
を HPMC-ASカプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方（重量％）
エスクレチン	37.5 %

13	14
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5 %
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトローズ60SH-4000)	35.75 %
乳糖	10.75 %
ステアリン酸マグネシウム	1 %

【0037】以上の処方で湿式顆粒圧縮法を用いて製造した錠剤を粉砕した後篩分し、500~1400 μ mの顆粒を回収し、0号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに267mg充填し、カプセル剤を製した。

*

*【0038】

【実施例8】以下の処方よりなるエスクレチン含有顆粒をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに充填した腸溶カプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	37.5%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5%
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトローズ60SH-4000)	30 %
乳糖	16.5%
ステアリン酸マグネシウム	1 %

【0039】顆粒は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比約35%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加して調製した。この顆粒を1号ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートカプセルに200mg充填し、カプセル剤を製した。

*

※【0040】

【実施例9】エスクレチンを含有する以下の処方の顆粒の表面に、エチルセルロース/ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5R) 混合皮膜 (皮膜組成4:6) を重量比で10%となるようにコーティングして、ゼラチンカプセルに充填したカプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	23.33 %
コーンスターチ	30.40 %
白糖・デンプン球状顆粒	44.30 %
ヒドロキシプロピルセルロース	0.98 %
ステアリン酸マグネシウム	1.00 %

【0041】顆粒の作製は、遠心造粒機を使用して、白糖・デンプン球状顆粒核に、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を結合剤として、エスクレチンとコーンスターチの混合物を結合させることにより製した。コーティングは、エチルセルロース/ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5R) の塩化メチレン/アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、顆粒にスプレーさせ★

★ることにより実施した。

【0042】

【実施例10】以下の処方よりなる錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートにより、重量比で10%になるようにコーティングを施した腸溶錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E)	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

【0043】錠剤は湿式顆粒圧縮法により作製し、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの塩化メチレン/アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、錠剤表面にスプレーさせることにより実施した。

*

*【0044】

【実施例11】以下の処方よりなる錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートにより、重量比で10%となるようにコーティングを施した腸溶錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	150mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5S)	143mg
乳糖	43mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

なお、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5S) (信越化学製) は、表示粘度15センチストークス、置換度メトキシ基28.0~30.0%、ヒドロキシプロピルメチルセルロース7.0~12.0%の性質を有する。

【0045】錠剤は湿式顆粒圧縮法により作製し、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの塩化メチレン/アセトン混合溶液※

20※に、適当な可塑剤を加えて、錠剤表面にスプレーさせることにより実施した。

【0046】

【実施例12】エスクレチンを含有する以下の処方の顆粒の表面に、メタアクリル酸コポリマーSを重量比で10%となるようにコーティングして、ゼラチンカプセルに充填したカプセル剤。

原料名	処方 (重量%)
エスクレチン	23.33 %
コーンスターチ	30.40 %
白糖・デンプン球状顆粒	44.30 %
ヒドロキシプロピルセルロース	0.98 %
ステアリン酸マグネシウム	1.00 %

【0047】顆粒の作製は、遠心造粒機を使用して、白糖・デンプン球状顆粒核に、ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を結合剤として、エスクレチンとコーンスターチの混合物を結合させることにより製した。コーティングは、メタアクリル酸コポリマーSの塩化メチレン★40

★/アセトン混合溶液に、適当な可塑剤を加えて、顆粒にスプレーさせることにより実施した。

【0048】

【対照例1】ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する次の処方よりなる錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	286mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

*：ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910としてメトロース60SH-4000 を使

用した。

【0049】本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比で約75%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することによ

り作製した。

【0050】

【対照例2】以下の処方によって製したエスクレチン速放錠剤。

原料名	処方
エスクレチン	50mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30mg
乳糖	286mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

【0051】本錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを除く原料を混合後、重量比で約15%の精製水を加えて練合し、押し出し造粒法で造粒し、乾燥して得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠することにより作製した。

【0052】

【実験例1】実施例1～12及び対照例1～2の製剤を以下の条件で溶出試験を実施した際、80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間は実施例1～12で0.5～23時間であり、対照例1では48時間、対照例2では0.25時間で※

※あった。

【0053】(溶出試験条件)

試験法：パドル法(毎分100回転)

試験液温度：37±1℃

試験液量：900mL

20 溶出試験の溶媒は精製水(pH6.0)、日局II液(pH6.8)または、pH7.5緩衝液を使用した。

【0054】実施例1～12及び対照例1及び2の製剤の溶出試験で、80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間

試験液		80%のエスクレチンが溶出するのに要する時間	
実施例1	精製水	5	時間
実施例2	精製水	20	時間
実施例3	精製水	2	時間
実施例4	精製水	12	時間
実施例5	日局II液	0.5	時間
実施例6	日局II液	2	時間
実施例7	日局II液	4	時間
実施例8	日局II液	8	時間
実施例9	精製水	3	時間
実施例10	日局II液	2	時間
実施例11	日局II液	4	時間
実施例12	pH7.5緩衝液	0.5	時間
対照例1	精製水	48	時間
対照例2	精製水	0.25	時間

【0055】

【実験例2】実施例1～12及び対照例1～2の製剤をビーグル犬にエスクレチンが30mg/kgとなるように経口投与し、投与後、0.5、1、2、4、6、8、10、12、24時間後の血漿中に存在する、エスクレチンのグルクロン酸抱合体の濃度を調べた結果、実施例1～12の製剤では

10時間以上、0.5 μ mol/L以上の濃度を維持したのに対し、対照例1～2の製剤では、1.5時間しか維持されなかった。

【0056】表 実施例7～14の製剤をビーグル犬に経口投与後、グルクロン酸抱合体の血漿中濃度が0.5 μ mol/L以上に維持された時間

0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上に維持された 時間帯 (投与後の時間)		投与後 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上に 維持された時間
実施例1	0.5~12時間後	11.5 時間
実施例2	2 ~12時間後	10 時間
実施例3	0.5~24時間後	23.5 時間
実施例4	0.5~24時間後	23.5 時間
実施例5	0.5~12時間後	11.5 時間
実施例6	2 ~24時間後	22 時間
実施例7	2 ~24時間後	22 時間
実施例8	0.5~24時間後	23.5 時間
実施例9	0.5~24時間後	23.5 時間
実施例10	0.5~24時間後	23.5 時間
実施例11	0.5~24時間後	23.5 時間
実施例12	0.5~12時間後	11.5 時間
対照例1	0.5~2 時間後	1.5 時間
対照例2	0.5~2 時間後	1.5 時間

【0057】

20* で長時間 (10時間以上) 持続させ、軟骨保護作用を発現

【発明の効果】本発明は、エスクレチンあるいはその誘導体の放出を制御した製剤を経口投与で使用する。その結果、血中グルクロン酸抱合体濃度を 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上*

させることができるとともに、その用量を低減させ、一日あたりの服用回数を1~2回に軽減することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

7-マコード (参考)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/38

C

// C 0 7 D 311/16

1 0 1

C 0 7 D 311/16

1 0 1

F ターム (参考) 4C062 EE27 EE30

4C076 AA31 AA36 AA53 AA94 BB01

CC03 DD41 DD67 EE30 EE32

EE38

4C086 AA01 AA02 BA08 MA01 MA02

MA03 MA04 MA05 MA52 NA06

NA12 ZA96 ZB15 ZC61